

症例報告

著明な髄液糖低下を認めた二次性中枢神経系リンパ腫の1例

山下 彩¹⁾ 徳田 昌紘¹⁾ 松尾 真稔²⁾
 入江 準二³⁾ 立石 洋平⁴⁾ 六倉 和生^{1)*}

要旨：症例は67歳男性。上気道炎症症状後の複視、腱反射低下、小脳失調症状にてFisher症候群が疑われ当科に紹介された。脳脊髄液検査で細胞数は143/μl、蛋白は854.3 mg/dlと増加し、糖は9 mg/dlと低下していた。細胞診は悪性リンパ腫疑いだった。胸腹部CTで左副腎に腫瘤が検出され同部の病理および臨床所見から二次性中枢神経系リンパ腫（secondary central nervous system lymphoma; SCNSL）と診断された。化学療法が開始され症状は改善した。著明な髄液糖低下を認めた場合、早期から中枢神経系感染症だけでなく腫瘍性疾患も念頭に置いた全身精査を検討すべきである。

（臨床神経 2019;59:365-370）

Key words：髄液糖低下、二次性中枢神経系リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、動眼神経麻痺

はじめに

髄液糖低下は一般に細菌性、真菌性髄膜炎などの緊急性の高い中枢神経系感染症を示唆する所見であるが、悪性腫瘍の中枢神経系への浸潤、神経サルコイドーシスなど様々な原因で起こり得ることが知られている¹⁾。悪性疾患の診断の遅れは予後不良につながるため、髄液糖低下を早期から適切に鑑別することは非常に重要である。

今回、われわれは、著明な髄液糖低下に対し早期から腫瘍性疾患を想定した全身精査を行い、初診から16日で診断に至った二次性中枢神経系リンパ腫（secondary central nervous system lymphoma; SCNSL）の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：68歳、男性

主訴：複視

既往歴：40歳代から年に数回肺炎を発症し、その都度入院加療されていた。結核の既往はない。

家族歴：母親が胆嚢癌、妹が肺癌。

現病歴：2017年7月に上気道炎症症状があり、数日で自然に軽快した。8月上旬から前額部の頭痛と、ジョギング時に右大腿後面の疼痛を自覚した。頭痛出現から5日後、複視が出

現したため近医を受診した。眼球運動障害と腱反射低下、小脳失調症状があり、フィッシャー症候群が疑われ当科に紹介された。

入院時現症：身長168 cm、体重72.4 kg、体温36.5°C、血圧141/84 mmHg、脈拍55回/分で、一般身体所見に異常を認めず、表在リンパ節は触知しなかった。神経学的所見では、意識清明で、高次脳機能障害はなかった。髄膜刺激徴候もなかった。脳神経では、右眼瞼下垂があり、右眼はやや外転位で、内転、上下転障害があり、輻輳も不可能であった。対光反射は両側ともに迅速であった。全方向で複視を認め、左方視で増強した。四肢の麻痺はなく、腱反射は左上肢と両下肢アキレス腱で消失していたが、病的反射はなかった。感覚系に異常はなかった。左優位に四肢の小脳性運動失調を認めた。膀胱直腸障害はなかった。

検査所見：白血球3,800/μl（分葉核球68.0%、リンパ球19.0%、単球8.0%、好酸球4.0%、好塩基球1.0%）、Hb14.5 g/dl、血小板 $19.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ と血球減少はなく、LDH172 IU/mlと上昇していなかった。凝固系に異常はなく、肝および腎機能は正常範囲内で、HbA1cは5.1%であった。Soluble interleukin 2-receptor (sIL2-R)が1,441 U/ml、β2-microglobulin (β2-MG)が2.02 mg/lと上昇していた。CRP0.07 mg/dlで、クオンティフェロン、β-Dグルカンは陰性であった。脳脊髄液検査では、外観はキサントクロミーで、初圧は120 mmH₂O、細胞数143/μl

*Corresponding author: 長崎みなとメディカルセンター脳神経内科〔〒850-8555 長崎市新地町6番39号〕

¹⁾ 長崎みなとメディカルセンター脳神経内科

²⁾ 長崎みなとメディカルセンター血液内科

³⁾ 長崎みなとメディカルセンター病理診断科

⁴⁾ 長崎大学病院脳神経内科

(Received February 10, 2019; Accepted April 4, 2019; Published online in J-STAGE on May 29, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001284

(単核球 >95%), 蛋白 854.3 mg/dl と上昇し, 糖 9 mg/dl (同時血糖 111 mg/dl) と著明に低下していた. 髄液中のアデノシンデアミナーゼは 18.9 U/l と上昇し, sIL2-R が 11,531 U/ml, β 2-MG が 7.12 mg/l と著明に上昇していた. 髄液細胞診では N/C 比が高く核型不整を伴う異型細胞を認め, 悪性リンパ腫疑いであったが (Fig. 1), 髄液細胞のフローサイトメトリーでは²⁾, 診断に有用な結果は得られなかった. 血管内大細胞

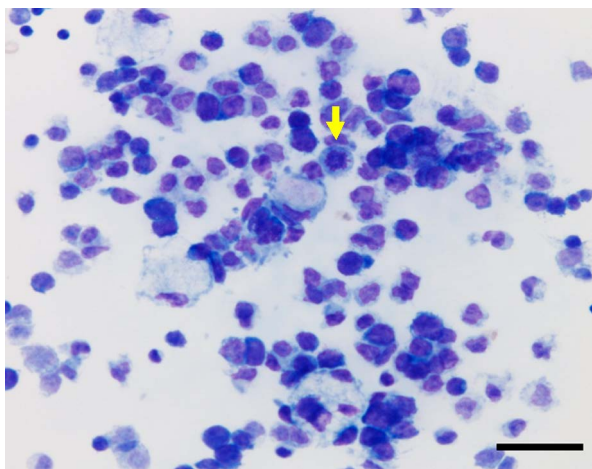


Fig. 1 Cerebrospinal fluid (CSF) cytology.

CSF cytology revealed large malignant lymphoid cells with variation in nuclear and mitosis (arrow). (A, May-Giemsa stain, bar = 20 μ m).

型 B 細胞リンパ腫の鑑別のためにランダム皮膚生検を施行したが, リンパ腫を示唆する所見はなかった. 髄液のグラム染色, 抗酸菌染色, 墨汁染色は陰性で, 結核菌 DNA PCR も陰性, 培養は一般細菌, 抗酸菌ともに陰性であった. 12 誘導心電図, 胸部 X 線で異常所見はなかった. 左上下肢で施行した運動神経伝導検査では, 左脛骨神経で伝導速度が 39.2 m/秒と低下していた. 感覚神経伝導検査では左正中, 尺骨神経で伝導速度がそれぞれ 44.4 m/秒, 41.9 m/秒であった. F 波出現率の低下はなかった. 頭部単純 MRI で右大脳脚内側に diffusion-weighted MR imaging (DWI) でわずかな高信号があり (Fig. 2A), 頭部造影 MRI では両側動眼神経と右大脳脚内側が造影効果を示した (Fig. 2B, C). 腰椎造影 MRI では L1 の脊髓円錐から S1 の馬尾まで著明に腫大し, 均一な造影効果を示した (Fig. 2G, H). 胸腹部造影 CT では左副腎に均一な造影効果を持つ 4 cm 大の結節があり, 隣接するリンパ節も 2 cm 大に腫大していた (Fig. 3A). 全身 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) 検査では, 左副腎腫瘍と, 隣接する腫大リンパ節, 右副腎, 馬尾に集積を認めた (Fig. 3B, C).

経過 (Fig. 4): 入院時, 結核性, 真菌性髄膜炎も考慮し診断的治療を検討したが, 入院第 2 病日に髄液細胞診で悪性リンパ腫を疑う所見を得たため, 抗結核薬や抗真菌薬は使用しなかった. 徐々に複視が増悪し, 第 4 病日には右眼の対光反射が減弱した. 第 7 病日には左眼瞼下垂と左眼の内転および上下転障害が出現し, 対光反射も減弱した. 第 9 病日には

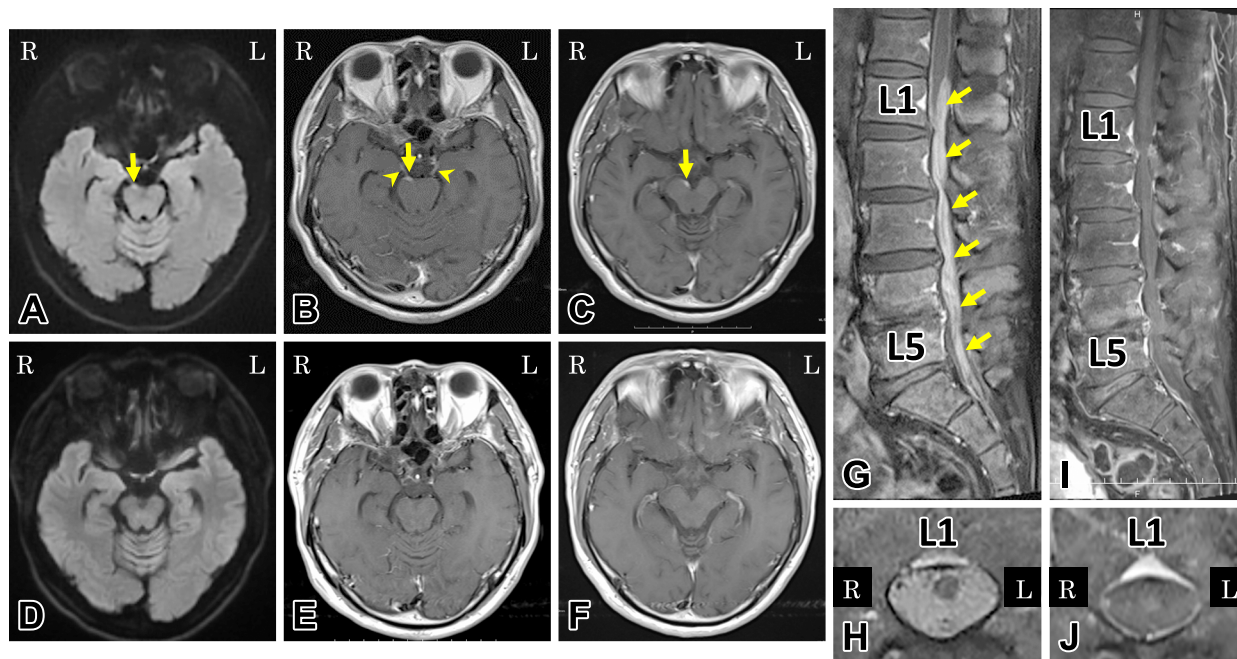


Fig. 2 Brain and lumbar MRI obtained on admission (A, B, C, G and H) and after the chemotherapy (D, E, F, I and J).

A: Diffusion-weighted imaging (1.5 T, TR 5,400 ms, TE 64 ms) showed diffusion-restricted lesion in right cerebral peduncle. B, C: Gadolinium-enhanced T₁-weighted imaging (1.5 T, TR 480 ms, TE 14 ms) showed enhancement of the right cerebral peduncle (arrow) and bilateral oculomotor nerves (arrowhead). G, H: Sagittal (G) and axial (H) view of lumbar spinal cord. The cauda equina was enhanced with gadolinium on T₁-weighted imaging. D, E, F, I and J: There were no abnormal lesions after the chemotherapy.

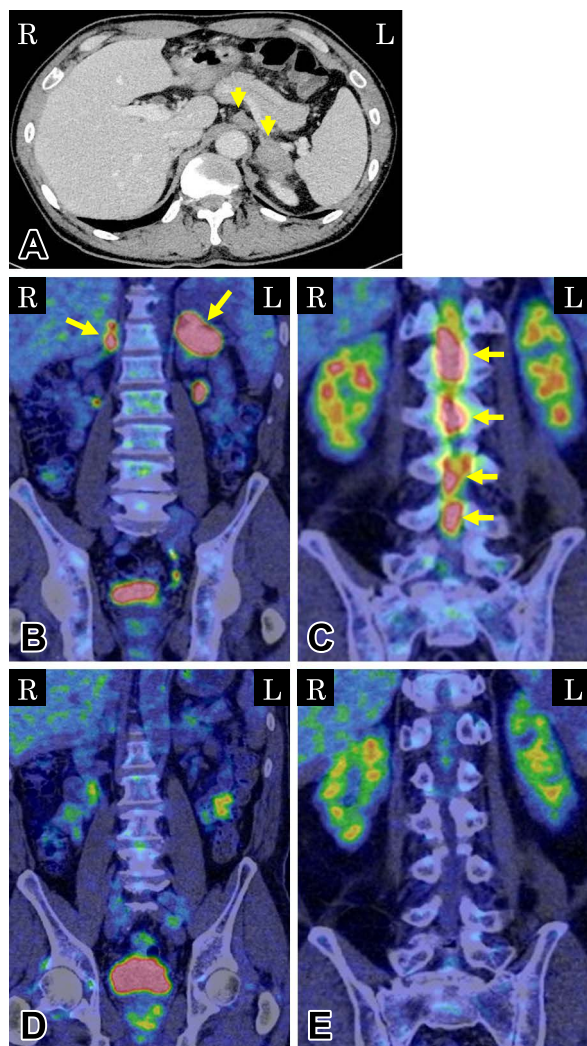


Fig. 3 Abdominal enhanced CT and ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) findings.

A: Contrast-enhanced abdominal CT showed 4 cm mass in the left adrenal gland and 2 cm lymphadenopathy near the left adrenal gland, which were mildly enhanced. B and C: ^{18}F -FDG uptake was increased in both adrenal glands, the lymph node near the left adrenal gland and the cauda equine. D and E: ^{18}F -FDG PET showed no abnormal FDG accumulation after the chemotherapy.

左眼瞼下垂のため開眼が不能になった。また、同時期より右S1～2領域の末梢優位に異常感覚が出現し、徐々に増悪した。第17病日頃より、両下肢に徒手筋力テスト3/5程度の筋力低下が出現し、歩行ができなくなった。第11病日に全身精査で指摘された副腎腫瘍の生検を行い、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) と診断された (Fig. 5)。CD10, BCL6, IRF4/MUM1 は検討されておらず、胚中心B細胞型と非胚中心B細胞型の亜型分類はできなかった。Performance status 2, 骨髄浸潤はなく、臨床病期は Ann Arbor 分類で IVA であり、International prognostic index は High risk と判断した。2017年8月末より R-CHOP (リツキシマブ、

700 mg/body; シクロホスファミド、750 mg/m²; ビンクリスチン、1.4 mg/m²; ドキソルビシン、50 mg/m²; プレドニゾロン、60 mg/m²) 療法を開始した。1クール目終了後に頭痛、対光反射、眼瞼下垂が改善し、2クール目終了後には、両下肢異常感覚が著明に改善した。徐々に筋力低下と小脳失調症状も改善し、3クール目終了後には歩行自立した。同年9月末よりメトトレキサート (15 mg)、シタラビン (40 mg)、プレドニゾロン (10 mg) の髄注を開始した。同レジメンを計6コース施行後、複視は消失したが、腱反射消失は改善しなかった。その後、中枢神経再発予防として大量メトトレキサート療法 (3,500 mg/m²) を計6コース施行した。軽度の下肢感覚障害は残存したが、全身 ^{18}F -FDG-PET 検査で集積を認める病変は消失し (Fig. 3D, E)、頭蓋内、馬尾病変も増大はなく (Fig. 2D～E, I, J)、部分寛解以上の効果は得られていると判断した。その後は、治療終了から19ヶ月経過した時点でも病変の増大や新規病変を認めず、社会復帰し自宅で生活している。経過中、髄液所見は細胞数 288/μl (単核球 > 95%)、蛋白 1,731.1 mg/dl まで上昇し、髄液糖は 2 mg/dl まで低下したが、R-CHOP 療法を6クール施行後は、細胞数 2/μl、蛋白 141.1 mg/dl、髄液糖 50 mg/dl まで改善した。

考 察

本症例は、髄液検査で著明な糖低下を認めたが、身体所見や血液検査で感染症を示唆する所見はなかった。細菌性もしくは真菌性髄膜炎よりも、腫瘍性疾患を含めた他の疾患を強く疑い、血中、髄液中の sIL-2R, β2-MG、髄液細胞診を追加で提出した。全身精査で副腎の病変を検出し、同部の生検により、すみやかな DLBCL の診断、治療につながった。

本症例は中枢神経系リンパ腫にもかかわらず、髄液糖が著明に低下していた。髄液糖低下は、細菌性もしくは真菌性髄膜炎で頻繁にみられるが、サルコイドーシスや視神経脊髄炎などでも著明な髄液糖低下を示した報告が散見され³⁾⁴⁾、髄液糖低下の鑑別疾患は多岐に渡る。髄液糖が 40 mg/dl 未満に低下した患者を後ろ向きに解析した単施設の報告では、後天性免疫不全症候群や脳外科手術既往といった特殊な状況を除くと、その原因疾患は、脳卒中が24%、腫瘍性疾患が22%と中枢神経感染症以外の疾患の頻度が高かった⁵⁾。中枢神経感染症は致命的になり得るためまず鑑別に挙げるべきだが、特に免疫不全などのリスクを持たない患者では早期から幅広い疾患を念頭に置いた精査が重要である。髄液糖低下のメカニズムは未だ完全には解明されていない。神経サルコイドーシスにおいて、ガドリニウム造影MRIでびまん性の髄膜造影効果を有する症例では、造影効果がない症例と比較してより髄液糖が低下しており⁶⁾、髄膜の炎症が髄液糖低下に関与している可能性がある。髄膜播種性悪性リンパ腫の症例では、本例と同様に馬尾と周辺の髄膜にガドリニウム造影効果を認め、髄液糖は 3 mg/dl と著明に低下していた⁷⁾。中枢神経系悪性リンパ腫でも髄膜の炎症が髄液糖低下に関与している可能性が示唆される。また、髄液糖低下は、細菌や真菌、もしくは免

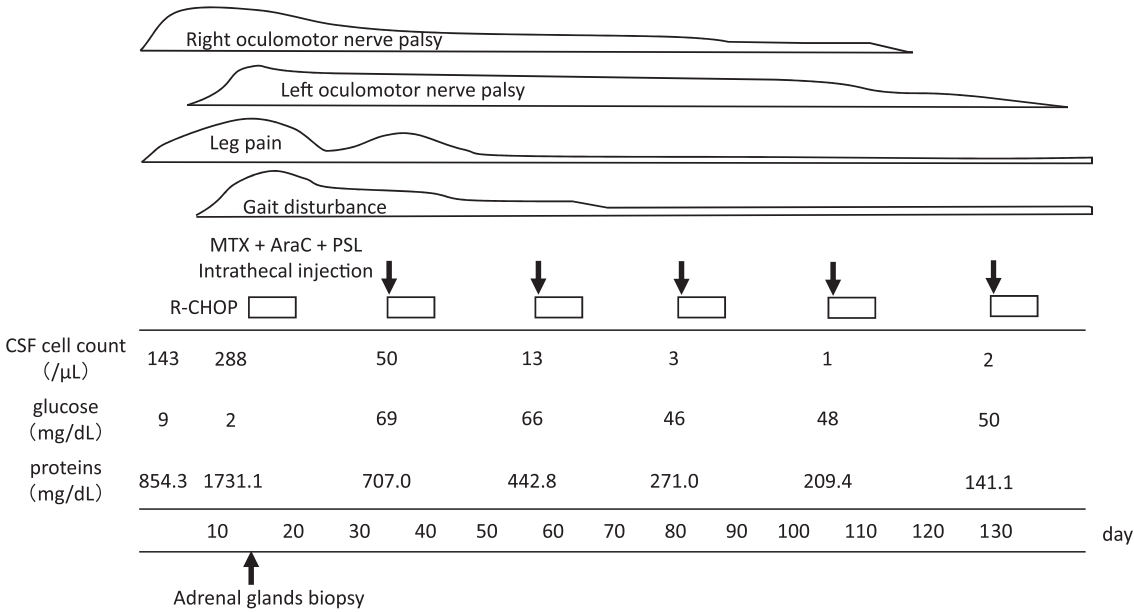


Fig. 4 Clinical course.

A biopsy of the left adrenal gland confirmed diffuse large B-cell lymphoma at day 16. The patients received R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin, prednisolone) chemotherapy and intrathecal injection of methotrexate, cytarabine and prednisolone. Neurological symptoms were gradually improved. MTX, methotrexate; AraC, cytarabine; PSL, prednisolone; CSF, cerebrospinal fluid.

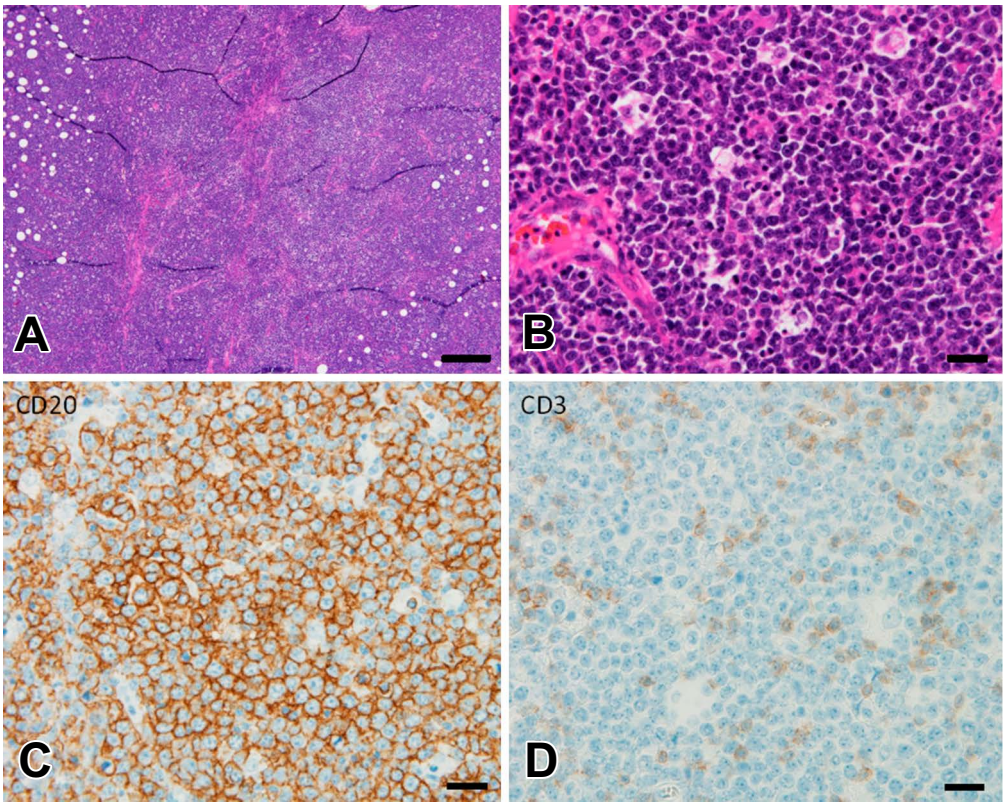


Fig. 5 Adrenal gland tumor biopsy.

Hematoxylin and eosin stained section showed marked diffuse infiltration of large atypical lymphoid cells with increased nuclear-cytoplasmic ratio into the left adrenal gland (A, bar = 500 μm ; B, bar = 50 μm). The tumor cells were immunopositive for CD20 (C, bar = 50 μm) and immunonegative for CD3 (D, bar = 50 μm).

疫細胞の解糖だけが原因ではないことはすでに明らかとなっている¹⁾。髄液糖低下を示した髄膜癌腫症患者に対しブドウ糖を静注し、血糖・髄液糖の経時的な変化を観察した報告では、血糖値は著明に上昇したにも関わらず髄液糖は上昇せず低値のままであった。この結果から、髄液糖低下は血液脳関門を介する糖輸送の障害が原因ではないかとしている⁸⁾。しかしながら、本症例では神経症状や脳実質における画像変化は軽度で、脳組織で糖が不足または重度に消費されている可能性は低く、髄液糖低下には髄膜への腫瘍細胞の播種がより関与している可能性が疑われた。

また、本症例では初診時より、中枢神経系と全身性のリンパ腫病変を認めた。SCNSLでは、半数以上で全身性の進行した病変を有するとされており⁹⁾、初診時に中枢神経系に浸潤していることは稀である。SCNSLと診断された後の生存期間中央値は3.9ヶ月、2年生存率が20%と予後不良だが¹⁰⁾、本症例は19ヶ月経過した現在も部分寛解以上を維持しており、良好な経過を辿っている。SCNSLに対する治療は確立されていないが、初診時から中枢神経系病変と全身性のリンパ腫病変を認める症例に対し、R-CHOP療法などの全身性病変に対する治療と、中枢神経系病変に対する大量メトトレキサート療法や、メトトレキサートまたはシダラビンの髄注を併用した場合、中枢神経系再発よりも予後が良い傾向にあったとの報告がある¹¹⁾¹²⁾。本症例でも初回治療からR-CHOP療法に加えメトトレキサートとシダラビンの髄注、大量メトトレキサート療法を行っており、これらの治療が良好な予後につながった可能性が考えられた。

著明な髄液糖低下に対し、早期より腫瘍性疾患も想定し精査を行った結果、初診から16日でDLBCLの診断に至った。早期に治療が開始されたことにより、比較的良好な経過を得ることができたと考えられた。著明な髄液糖低下を認めた場合、早期から感染症以外の疾患も念頭に置いて鑑別診断を進めることが重要と考え、報告した。

本報告の要旨は、第220回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：診療に際しご指導頂きました長崎みなとメディカルセンター脳神経内科 濱邊 順平先生、副腎摘出術を施行して頂きました同泌尿器科 竹原 浩介先生に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Viola GM. Extreme hypoglycorrhachia: not always bacterial meningitis. *Nat Rev Neurol* 2010;6:637-641.
- 2) Tawfik B, Brown L, Fuda F, et al. Utility and proposed algorithm of CSF flow cytometry in hematologic malignancies. *Ann Hematol* 2018;97:1707-1716.
- 3) 向野晃弘, 木下郁夫, 浅井 幸ら. 著明な髄液糖低下を呈した髄膜播種性サルコイドーシスの1例. *臨床神経* 2013;53:367-371.
- 4) 藤倉 舞, 横川和樹, 静川裕彦ら. 著明な髄液細胞数増加と髄液糖低下を呈した視神経脊髄炎の1例. *臨床神経* 2016;56:569-572.
- 5) Chow E, Troy SB. The Differential diagnosis of hypoglycorrhachia in adult patients. *Am J Med Sci* 2014;348:186-190.
- 6) Wengert O, Rothenfusser-Korber E, Vollrath B, et al. Neurosarcoidosis: correlation of cerebrospinal fluid findings with diffuse leptomeningeal gadolinium enhancement on MRI and clinical disease activity. *J Neurol Sci* 2013;335:124-130.
- 7) 中嶋秀樹, 本村政勝, 山口 将ら. 馬尾生検が診断に有用であった髄膜播種性の悪性リンパ腫の1例. *臨床神経* 2013;53:803-808.
- 8) Jann S, Comini A, Pellegrini G. Hypoglycorrhachia in leptomeningeal carcinomatosis. A pathophysiological study. *Ital J Neurol Sci* 1988;9:83-88.
- 9) Gleissner B, Chamberlain M. Treatment of CNS dissemination in systemic lymphoma. *J Neurooncol* 2007;84:107-117.
- 10) El-Galaly TC, Cheah CY, Bendtsen MD, et al. Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer* 2018;93:57-68.
- 11) Nijland M, Jansen A, Doorduijn JK, et al. Treatment of initial parenchymal central nervous system involvement in systemic aggressive B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1-6.
- 12) Chihara D, Fowler NH, Oki Y, et al. Dose-adjusted EPOCH-R and mid-cycle high dose methotrexate for patients with systemic lymphoma and secondary CNS involvement. *Br J Haematol* 2017;179:851-854.

Abstract

A case of secondary central nervous system lymphoma presenting marked hypoglycorrhachia

Aya Yamashita, M.D.¹⁾, Masahiro Tokuda, M.D.¹⁾, Masatoshi Matsuo, M.D., Ph.D.²⁾,
Junji Irie, M.D., Ph.D.³⁾, Yohei Tateishi, M.D., Ph.D.⁴⁾ and Kazuo Mutsukura, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagasaki Harbor Medical Center

²⁾Department of Hematology, Nagasaki Harbor Medical Center

³⁾Department of Pathology, Nagasaki Harbor Medical Center

⁴⁾Department of Neurology and Stroke, Nagasaki University Hospital

A 67-year-old male was transferred to our hospital with diplopia, decreased deep tendon reflex and ataxia. He had been suspected Fisher syndrome because of previous upper respiratory tract infection. A cerebrospinal fluid examination showed marked hypoglycorrhachia, pleocytosis and elevated protein, and cytological examination suggested malignant lymphoma. Abdominal computed tomography revealed a left adrenal mass. A biopsy of the left adrenal mass revealed diffuse large B-cell lymphoma. He was treated with a combination of R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride, oncovin and prednisolone) and intrathecal administration of methotrexate, cytarabine and prednisolone. Neurological symptoms were gradually improved. Malignancy should be considered in addition to bacterial, fungal or tuberculous meningitis in a case with marked hypoglycorrhachia.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:365-370)

Key words: hypoglycorrhachia, secondary central nervous system lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, oculomotor nerve palsy
